



CENTRO UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA – UniCEUB
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA EDUCAÇÃO E SAÚDE
CURSO DE NUTRIÇÃO

A associação da obesidade na fisiopatologia do câncer mamário

Discente: Rejane Daros Costa
Orientadora: Professora MSc Daniela Lopes Gomes

Brasília, 2014

RESUMO

Introdução: Estudos epidemiológicos mostram que a obesidade, por causar alterações no metabolismo e funcionalidade de vários tecidos, em especial, tecido adiposo, tem sido implicada como fator de risco para o desenvolvimento de câncer mamário tanto em mulheres na pré-menopausa como pós-menopausa, levando à um impacto negativo no prognóstico. No entanto, o exato mecanismo através do qual a obesidade atua ainda não é claro e esta relação tem sido objeto de investigações. **Objetivo:** Compreender e delinear os possíveis processos biológicos pelos quais a obesidade afeta o processo de tumorigênese mamária a fim de auxiliar no desenvolvimento de novas abordagens nutricionais para a prevenção e tratamento de ambas as patologias. **Metodologia:** Trata-se de um estudo de revisão baseado em artigos científicos buscados nas bases de dados Bireme, Lilacs, Pubmed, Scielo e Google acadêmico, por meio das palavras-chaves: câncer, neoplasia mamária, obesidade, adiposidade, citocinas inflamatórias, hormônios, nutrição, dieta e suas derivações, combinações e sinônimos em línguas portuguesa e inglesa. Foram encontrados 87 artigos relacionados ao tema e destes, foram selecionados 33 para compilação dos principais resultados. **Resultados e discussão:** Estudos recentes sugerem que a cancerogênese mamária em obesos é determinada por mecanismos e metabólitos que incluem o aumento da produção de hormônios derivados do tecido adiposo, citocinas e adipocinas. Outros estudos também investigam a significativa correlação entre a obesidade abdominal e o câncer mamário, alertando para a distribuição de tecido adiposo corporal. A ingestão de ácido graxo ômega 3, especificamente EPA e DHA, é indicada como intervenção nutricional. Estes nutrientes exercem efeitos anti-angiogênicos e antiinflamatórios, por reduzir a inflamação através da supressão da produção de diferentes mediadores, aumentar a capacidade de resposta do tumor à quimioterapia com menores efeitos colaterais e deprimir o crescimento tumoral. **Conclusão:** São poucas demonstrações científicas de que evitar o aumento ou redução do peso corporal reduz significativamente o risco de câncer mamário contudo, as alterações inflamatórias, metabólicas e hormonais decorrentes da obesidade são evidentes em pacientes onde o câncer mamário é diagnosticado. Mais estudos experimentais são necessários a fim de estabelecer estratégias e intervenções nutricionais eficazes na proteção ao câncer mamário.

Palavras-chave: Câncer. Neoplasia mamária. Obesidade. Adiposidade. Citocinas inflamatórias. Hormônios. Nutrição. Dieta.

ABSTRACT

Introduction: Epidemiological studies have shown that obesity by causing changes in the metabolism and function of various tissues, particularly adipose tissue, has been implicated as a risk factor for the development of breast cancer in both premenopausal and postmenopausal women, leading to a negative impact on prognosis. However, the exact mechanism by which obesity acts is still unclear and this relationship has been the subject of investigations. To understand and to outline the potential biological processes by which obesity affects mammary tumorigenesis process to support in the development of new nutritional approaches for prevention and treatment of both conditions. **Methodology:** It is a review study based on scientific articles searched in Bireme databases, Lilacs, Pubmed, Scielo and Google Scholar, through the keywords: cancer, breast cancer, obesity, adiposity, inflammatory cytokines, hormones, nutrition, diet and its derivatives, combinations and synonyms in Portuguese and English. Were found 87 articles related to the topic and of these, 33 were selected for compilation of the main results. **Results and Discussion:** Recent studies suggest that mammary carcinogenesis in obese is determined by mechanisms and metabolites that include increased production of hormones derived from adipose tissue, adipokines, and cytokines. Other studies also investigate the significant correlation between abdominal obesity and breast cancer, stressing the distribution of body fat. The fatty acid omega 3 intake is indicated as a nutritional intervention. Studies suggest that omega 3 fatty acids, particularly EPA and DHA, have anti-angiogenic and anti-inflammatory effects by reducing inflammation by suppressing the production of different mediators, increase the responsiveness of the tumor to chemotherapy with fewer side effects and depress tumor growth. **Conclusion:** There are few scientific statements that avoid the increase or decrease in body weight significantly reduces the risk of breast cancer, however inflammatory, metabolic and hormonal changes resulting from obesity are evident in patients whose breast cancer is diagnosed. Further experimental studies are needed to establish effective nutritional strategies and interventions in protecting the breast cancer.

Keywords: Cancer. Breast cancer. Obesity. Adiposity. Inflammatory cytokines. Hormones. Nutrition. Diet.

1. INTRODUÇÃO

A Organização Mundial de Saúde (OMS, 2012) define obesidade como uma enfermidade crônica que se caracteriza pelo acúmulo excessivo ou anormal de gordura corporal à um nível elevado que cause comprometimento à saúde. A avaliação da obesidade é através do IMC (Índice de Massa Corporal), calculado pela divisão do peso (em quilogramas) pela estatura ao quadrado (em metros). O $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$ está altamente correlacionado com massa gorda, morbidade e mortalidade, e, portanto, reflete o risco de doenças relacionadas com a obesidade, em uma grande variedade de populações (WHO, 2003).

O desenvolvimento da obesidade ocorre a partir da interação do genótipo com o ambiente, a tornando uma doença multifatorial e complexa (PISCHON, 2008). Segundo Organização Mundial da Saúde (OMS, 2012), a obesidade têm demonstrado ser um fenômeno global que afetará mais de 700 milhões de adultos em 2015.

De forma preocupante, a literatura tem demonstrado que a obesidade está relacionada ao surgimento de inúmeras co-morbidades, tais como diabetes tipo 2, hipertensão arterial sistêmica, infarto agudo do miocárdio, vários tipos de cânceres e infertilidade (HARVIE et al 2003; GUH et al, 2009).

Uma recente e reconhecida condição associada à obesidade e a patogênese dessas comorbidades, é o estado crônico subclínico de inflamação, caracterizado por uma produção anormal de citocinas pró-inflamatórias, resposta inflamatória do tecido adiposo branco (TAB), um importante órgão endócrino metabolicamente ativo (LEITE; BRANDÃO-NETO, 2010; MIRAGLIA, 2012). Além de servir como depósito de energia, o tecido adiposo produz e secreta inúmeros peptídeos e proteínas bioativas, denominadas adipocitocinas, *tumor necrosis factor alpha* (TNF- α), a interleucina-6 (IL-6), as adiponectinas e as leptinas (LOURENÇO, 2012). As adipocitocinas influenciam uma variedade de processos fisiológicos, como o controle da ingestão alimentar, a homeostase energética, a sensibilidade à insulina, a angiogênese, a proteção vascular, a regulação da pressão arterial e a coagulação sanguínea (PRADO et al, 2009). Todavia, a produção de certas citocinas inflamatórias, leptina, fator-1 de insulina, fator de crescimento semelhante à insulina (IGF's) no tecido adiposo obeso cria um microambiente inflamatório crônico que

favorece a motilidade de células tumorais, invasão e transição epitelial-mesenquimal para aumentar o potencial metastático das células tumorais (GILBERT, 2013).

Treeck et al (2008), em seus estudos investigaram a mediação da leptina e a adiponectina na associação da obesidade com o câncer de mama. Constatou-se que a leptina age como potencializadora do crescimento de células cancerosas, enquanto a adiponectina parece apresentar ações anti-proliferativa e protetora (GROSSMANN, 2010). Junto com a leptina, a adiponectina participa da manutenção da homeostase energética. A obesidade acontece quando esta regulação é interrompida (WU, 2009).

Outro indicativo preocupante, em mulheres no climatério, são os níveis de hormônios sexuais no seio e a estimulação dos fatores de crescimento locais que também estão relacionados ao crescimento do câncer de mama (KULLER, 1994). Em mulheres pós-menopausa, o principal mecanismo para a associação com risco de câncer mamário é a elevada produção de estrogênio, um potente mitógeno para células mamárias, pelo tecido adiposo, devido ao elevado nível de atividade da aromatase que aumenta a conversão de androgênio em estrogênio (CLEARY, 2010).

Segundo Ray (2012), fatores genéticos (polimorfismo de enzimas que afetam os níveis de hormônios, receptores de estrogênio/ progesterona e síntese de proteínas), padronização reprodutiva e menstrual na pré-menopausa também necessitam ser avaliados para a determinação do grau de risco à malignidade. Todavia, o grau de obesidade, ganho de peso (pré e pós-menopausa) e a distribuição de gordura corporal determinam os níveis de estrogênio e a produção extra-glandular de estradiol, os tornando os principais fatores de risco para o câncer de mama na pós-menopausa (ROSE, 2010).

Na identificação da obesidade como um fator de risco para a doença na pós-menopausa, o ganho de peso de adultos devem ser evitados para reduzir o risco. Segundo o INCA (2014), a prevenção primária dessa neoplasia é um campo de pesquisa e de intervenção bastante promissor. Cerca de 30% dos casos de câncer de mama podem ser evitados com uma alimentação saudável, prática de atividade física e manutenção do peso ideal. Em evidências epidemiológicas, a dieta tem um importante papel na prevenção e progressão do câncer de mama, não somente para o controle de peso e diminuição do risco, mas também em pacientes diagnosticados e tratados de câncer de mama (THOMSON, 2012). A intervenção

nutricional busca as mudanças nos padrões alimentares para hábitos saudáveis que promovam a melhora da qualidade de vida e consequente redução das comorbidades diretamente associadas à obesidade (JEVTIC, 2009).

Considerando as evidências elucidadas que associam a obesidade ao risco de câncer de mama, esta revisão tem como objetivo discutir os inúmeros mecanismos biológicos inflamatórios e suas interligações com o processo carcinógeno mamário, bem como o efeito modulador de ácidos graxos ômega 3 sobre o metabolismo celular, a regulação hormonal e sobre o estado inflamatório crônico subclínico, além de um mecanismo de melhora e redução das comorbidades diretamente associadas à obesidade.

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

- Discorrer sobre a associação da obesidade e a fisiopatologia do câncer mamário;

2.2 Objetivo específicos

- Compreender os mecanismos biológicos inflamatórios da adiposidade em relação à incidência e progressão de neoplasias mamárias;
- Analisar a influência dos níveis hormonais sexuais no risco de câncer mamário;
- Descrever o efeito modulador de ácidos graxos ômega 3, sobre o metabolismo celular, a regulação hormonal e sobre o estado inflamatório crônico subclínico.

3. METODOLOGIA

O presente estudo se dará por meio de uma revisão sistemática em estudos científicos que abordam a associação da obesidade na fisiopatologia do câncer mamário, priorizando publicações até 2014. Foram consultadas aproximadamente 87 referências mais relevantes, indexadas por instituições e organizações de pesquisa. A pesquisa foi efetuada através de sites científicos na internet (PubMed®, Scielo®, MedLine® e outros), bibliotecas e bases de dados brasileiras e estrangeiras, utilizando as palavras-chave: câncer, neoplasia mamária, obesidade, adiposidade, citocinas inflamatórias, hormônios, nutrição, dieta, ácidos graxos ômega 3 e suas derivações, combinações e sinônimos em línguas portuguesa e inglesa. Posteriormente, sumarizou-se a informação sob a forma de texto e em tabelas, focando os seguintes pontos: desenho do estudo, objetivos propostos, significado científico e resultados relevantes.

Como critérios de inclusão, foram considerados os artigos publicados à partir de 2000 e publicações relacionadas especificamente ao câncer de mama. Os estudos excluídos compreenderam aqueles que envolviam pacientes tratadas com terapia de reposição hormonal. Após aplicação dos critérios de inclusão e exclusão foram selecionados 33 artigos (aproximadamente 38% do total de artigos buscados). Alguns artigos selecionados estão listados na tabela 1 e 2.

4. REVISÃO DE LITERATURA

Os artigos utilizados para realizar a pesquisa bibliográfica sobre os efeitos da obesidade e do processo inflamatório no câncer de mama estão listados na tabela 1.

Tabela 1. Estudos sobre os efeitos da obesidade e do processo inflamatório.

Autor/ano	Título	Desenho de estudo	Objetivos	Resultados
Mantzoros et al. (2003)	Adiponectin and cancer: a systematic review.	Retrospectivo caso-controle	Verificar se através do decréscimo dos níveis de adiponectinas possibilite associação entre o câncer de mama e obesidade.	Há associação inversa entre concentração de adiponectina e câncer de mama, somente em mulheres pós-menopausa.
Myoshi et al. (2003)	Association of serum adiponectin levels with breast cancer risk	Retrospectivo caso-controle	Investigar a associação entre os níveis de adipocinas com o risco de câncer de mama.	Associação identificada em mulheres pré e pós-menopausa
Chen et al. (2005)	Serum adiponectin and leptin levels in Taiwanese breast cancer patients.	Retrospectivo caso-controle	Analisar a correlação entre o nível plasmático de adiponectina e leptina com parâmetros clínico-patológico em 100 diagnósticos.	Há concentração mais baixas de adiponectina em casos pré e pós-menopausa.
Carmichael et al. (2006)	Obesity as a risk factor for development and poor prognosis of breast cancer.	Revisão	Examinar os possíveis mecanismos pelos quais a obesidade causa mau prognóstico do câncer de mama, pela atividade estrogênica, pelo grau de agressividade no momento do diagnóstico e a alta probabilidade de falha no tratamento local e sistêmico.	A obesidade contribui para o desenvolvimento e prognóstico do câncer de mama; Portanto, o gerenciamento de peso deve ser uma parte integrante de qualquer estratégia para prevenir e melhorar a incidência do câncer de mama.

Korner et al. (2006)	Total and high molecular weight adiponectin in breast cancer: in vitro and in vivo studies.	Retrospectivo caso-controle	Avaliar se a indução do decréscimo do nível total e/ou da massa molecular (HMW) de adiponectina pode estar associado ao menor fator de risco de câncer de mama.	Concentração de adiponectina mais baixas em todos os casos.
Kelesidis et al. (2006)	Adiponectin and cancer: a systematic review.	Estudo de revisão	Associar adiponectina com várias neoplasias e dados recentes sobre os mecanismos moleculares subjacentes de novas associações entre obesidade e risco de câncer.	Evidências indicam que as medidas de adiponectina podem servir como uma ferramenta para prever o risco de e para a detecção precoce dos cânceres relacionados com a obesidade. A adiponectina ou análogos podem ser eficazes agentes anticancerígenos e pode ter importantes implicações terapêuticas.
Lorincz et al. (2006)	Molecular links between obesity and breast cancer.	Estudo de revisão	Analisar a relação causal entre obesidade e risco de câncer de mama, particularmente os efeitos da síndrome metabólica, resistência à insulina, a aromatização de estrogênio periférico no tecido adiposo e o efeito direto das adipocinas.	Há mecanismos moleculares que ligam fisiologicamente obesidade com risco de câncer de mama na pós-menopausa. Pode ser que cada um dos receptores das vias de fator de crescimento se cruzam sinergicamente para afetar a tumorigênese
Ahn et al. (2007)	Adiposity, Adult Weight Change, and Postmenopausal Breast Cancer Risk.	Prospectivo	Analisar as relações de adiposidade e a mudança de peso de adultas ao risco de câncer de mama entre mulheres na pós-menopausa, pelo aumento da produção de estrogênios endógenos disponíveis no tecido adiposo, podendo iniciar e promover carcinogêneses de mama.	O ganho de peso durante a vida adulta está associada com o aumento do risco de câncer de mama na pós-menopausa em não-usuários MHT.

Tian et al. (2007)	Anthropometric measures, plasma adiponectin, and breast cancer risk.	Retrospectivo Caso- controle	Associar as medições antropométricas e adiposidade com o desenvolvimento de câncer de mama em um estudo de caso-controle.	As adiponectina se encontravam inversamente relacionadas com o risco de tumor na idade pós-menopausa.
Pischon et al. (2008)	Obesity and cancer	Estudo de revisão	Estabelecer os mecanismos que relacionam a obesidade ao risco de câncer, incluindo a hiperinsulinemia, aumento da biodisponibilidade dos hormônios esteróides e hormônios derivados do tecido adiposo.	A tumorigênese está sendo relacionada à obesidade abdominal, resistência insulínica, aumento da produção de fatores de crescimento semelhante à insulina, aumento da biodisponibilidade dos hormônios esteróides e hormônios derivados do tecido adiposo.
Treeck et al. (2008)	Adiponectin differentially affects gene expression in human mammary epithelial and breast cancer cells	Estudo de revisão	Examinar os mecanismos moleculares subjacentes a ação antitumoral da <u>adiponectina</u> .	Baixos níveis de adiponectinas no soro demonstram servir como um fator de risco para o câncer de mama, particularmente em mulheres na pós-menopausa.
Cleary et al. (2009)	Obesity and breast cancer: the estrogen connection.	Estudo de revisão	Compreender o mecanismo entre a obesidade e o processo de tumorigênese mamária Estabelecer a relação do estrogênio com obesidade e câncer de mama como entidades separadas.	Os níveis de estrogênio sérico elevado e a reforçada produção local de estrogênio têm sido considerados mediadores primários de como aumento do peso corporal promove o desenvolvimento de câncer de mama em mulheres na pós-menopausa.
Cleary et al. (2010)	Effect of obesity on breast cancer development	Estudo de revisão	Explorar a relação entre os fatores de risco para o desenvolvimento mamário; estrogênio, receptores de estrogênio, as adipocinas, leptina e adiponectina.	A obesidade é associada ao desenvolvimento de câncer de mama em mulheres pós-menopausa, pela ação de estrogênio, potente mitógeno, e leptina, que aumenta a proliferação de células e diminui a apoptose.

Grossmann et al. (2010)	Obesity and breast cancer: status of leptin and adiponectin in pathological processes	Estudo de revisão	investigar a relação entre obesidade e as funções da leptina e adiponectina com o potencial carcinogênico especialmente na mama	Maiores níveis circulantes de leptina encontradas em indivíduos obesos poderia ser um fator potenciador de crescimento tumoral e cancerígeno, in vitro e estudos pré-clínicos, enquanto baixos níveis de adiponectina em mulheres obesas pode ter um aumento do efeito tumoral da leptina.
Rose et al. (2010)	Interaction between menopausal status and obesity in affecting breast cancer risk.	Revisão	Enfocar os hormônios esteróides estrogênicos e sua bioatividade. Considerar a produção de estradiol, que é um importante fator de risco aumentado após a menopausa. Compreender as implicações para o controle da dieta de peso corporal.	Foi demonstrado que o estado menopausal interfere no grau de influência da obesidade no risco de câncer de mama.
Souza (2011)	Associação entre excesso de peso, adipocinas séricas (adiponectina e PAI-1) e moléculas de adesão em mulheres em rastreamento mamográfico na cidade de Porto Alegre	Retrospectivo caso-controle	Investigar a relação entre perfil antropométrico, frequência, consumo alimentar, perfil lipídico, glicemia em jejum com os níveis séricos de adipocinas em uma coorte de mulheres sem câncer de mama.	Pacientes com alto risco para doenças relacionadas à obesidade apresentam níveis séricos dos biomarcadores (adipocinas) elevados.
Boucinha (2012)	Associações entre níveis séricos de fatores de crescimento, insulina e leptina com fatores prognósticos de câncer do mama.	Transversal	Avaliar a relação entre os níveis séricos de IGF-1, IGFBP3, insulina e leptina com fatores prognósticos clínicos patológicos do câncer de mama.	Foram encontradas correlações positivas entre os níveis de fatores de crescimento e leptina com medidas antropométricas em pacientes com câncer de mama, sugerindo um papel de tais fatores na obesidade.

Ribas (2012)	Estilos de vida, adiposidade, hormonas e inflamação: influência na incidência e progressão em cancro da mama, próstata e cólon-recto	Transversal	Explorar e apresentar de forma sistemática os mecanismos gerais pelos quais estilos de vida, adiposidade, hormonas e inflamação se associam à incidência e progressão da doença oncológica.	O excesso de peso, gordura corporal, o elevado risco cardio-metabólico (adiposidade central) e o sedentarismo, em conjunto com padrão alimentar não protetor é um potencializador de doenças oncológicas.
Hursting et al. (2012)	Obesity, energy balance, and cancer: new opportunities for prevention	Revisão	Relacionar os fatores relacionados ao balanço energético em obesos, incluindo IGF, fator de crescimento semelhante à insulina, leptina, adiponectina, hormônios esteróides, citocinas, moléculas relacionadas à iniciação/progressão do tumor cancerígeno.	A restrição de energia, composição da dieta e exercício físico são considerados alvos potenciais para o balanço energético e prevenção do câncer.
Hursting et al. (2012)	Obesity, metabolic dysregulation, and cancer: a growing concern and an inflammatory (and microenvironmental) issue.	Revisão	Sintetizar as evidências sobre os mecanismos biológicos fundamentais subjacentes à obesidade em associação ao câncer com destaque para os fatores de crescimento de sinalização, inflamação, e perturbações no microambiente tumoral.	Processos de sinalização de crescimento, inflamação, alteração vascular e várias vias estão associados com o enriquecimento de células de iniciação, invasão e metástases do tumor cancerígeno.
Azrad et al. (2013)	The Association Between Adiposity and Breast Cancer Recurrence and Survival: A Review of the Recent Literature	Revisão	Analisar estudos sobre obesidade como um fator de risco para a recorrência do câncer de mama e sobrevida reduzida e mostrar as mudanças induzidas pela obesidade no metabolismo da glicose, diabetes tipo 2 e síndrome metabólica que podem contribuir para os piores prognósticos.	Há relação entre o nível elevado de estrogênio em mulheres obesas com tumores com receptor hormonal positivo. Mulheres obesas são menos protegidas que as com pesos normais, devido ao metabolismo anormal da glicose. A presença de síndrome metabólica e diabetes tipo 2 parecem contribuir para esta relação.

Gilbert, (2013)	Cytokines, obesity, and cancer: new insights on mechanisms linking obesity to cancer risk and progression	Revisão	Relatar como a produção de <u>citocinas</u> no tecido adiposo obesos cria um microambiente inflamatório crônico que favorece a mobilidade das células de tumor, invasão e transição epitelial-mesenquimal para aumentar o potencial metastático das células tumorais.	A maior produção de citocinas no tecido adiposo de obesos pode servir tanto como uma quimioatração para cânceres invasores, como para aumentar o seu potencial maligno.
Liu et al., (2013)	The role of adiponectin in breast cancer: a meta-analysis.	Meta-análise	Associar o nível de adiponectina sérica e o risco de câncer de mama.	Estudo indicam que o alto nível de adiponectina pode diminuir o risco de câncer de mama na pós-menopausa.
Pergola et al. (2013)	Obesity as a major risk factor for cancer.	Revisão	Compreender os potenciais mecanismos produtores de câncer na obesidade, inflamação crônica, estresse oxidativo, hipóxia, suscetibilidade genética, função imunológica deficiente e células	A relação de câncer e obesidade é pela influência da hiperinsulinemia e resistência insulínica, atividades dos hormônios sexuais vinculados (IGF); alterações na produção de adipocinas; fatores de crescimento pelo tecido
Pérez-Hernandez et al. (2014)	Mechanisms linking excess adiposity and carcinogenesis promotion.	Revisão	Explicar as três vias principais que relacionam a obesidade e o aparecimento de câncer são examinados: alterações inflamatórias; o desenvolvimento de resistência à insulina; e a hipóxia do tecido adiposo.	A redução dos sinalização inflamatória, o aumento da sensibilidade à insulina, ou o maior número de fatores que induzem a hipóxia parecem ser uma via relevante para o desenvolvimento da prevenção do câncer e redução de sua progressão.
Rose et al. (2014)	Biochemical and molecular mechanisms for the association between obesity, chronic Inflammation, and breast cancer	Revisão	Descrever a relação entre inflamação crônica no tecido adiposo, e em particular a gordura associado ao componente do estroma da mama, e o risco de câncer de mama.	A aumentada capacidade de invasão e metástase se dá através de mecanismos biológicos que envolvem a leptina, fator de necrose tumoral- α , e insulina

Fonte: o próprio autor

4.1. Obesidade e câncer de mama

A obesidade é definida como o acúmulo de gordura anormal ou excessivo que pode prejudicar a saúde. Sua classificação pode ser realizada pelo Índice de Massa Corporal (IMC), sendo um IMC maior ou igual a 30 kg/m² classificado como obesidade para adultos de ambos os sexos (WHO, 2012). As recomendações atuais, em relação aos objetivos de saúde pública e do World Cancer Research Fund (WCRF, 2007), sugerem que o IMC médio de adulto deve ser mantido entre 21 e 23 kg/m², dependendo da faixa normal para diferentes populações.

A prevalência da obesidade tem aumentado dramaticamente ao longo dos últimos 30 anos em muitas partes do mundo. Mesmo sendo um fenômeno existente há mais de 25.000 anos, a sua prevalência nunca havia atingido proporções tão epidêmicas (PINHEIRO et al. 2004; WHO, 2011). Comorbidade esta que tem afetado mais de 1 bilhão de adultos, com 300 milhões de seres clinicamente obesos e estima-se que pelo menos 3,4 milhões de adultos morram a cada ano em sua decorrência (WHO, 2012).

À medida que a pandemia da obesidade se expande em todo o mundo, aumentam se os riscos de várias doenças crônicas, incluindo o desenvolvimento de câncer (RENEHAN, 2008). Acredita-se que cerca de 41% de todos os cânceres estão associados diretamente a obesidade, e de acordo com a International Agency for Research into Cancer (IARC) e o WRCF, entre os câncer predominantes estão os relacionados à tumores sólidos, em particular, os tumores de mama (CALLE, 2003).

De acordo com o INCA (2013), aproximadamente 1,3 milhões de mulheres são diagnosticadas com câncer de mama e 458 mil morrem a cada ano, no mundo, vítimas da doença, sendo a segunda neoplasia maligna mais frequente na população feminina. Segundo Macció et al (2009), estudos epidemiológicos tem demonstrado que um fator de risco para o câncer de mama em mulheres após menopausa é a obesidade.

Pichard (2008) mostra que o excesso de peso influencia na alteração dos níveis hormonais sexuais no organismo, pois a gordura pode converter o hormônio masculino andrógeno em hormônio feminino estrógeno. Níveis mais

elevados de estrogênio e andrógenos são certamente associados com o aumento de risco para o câncer de mama pós-menopáusico (ENDOGENOUS HORMONES AND BREAST CANCER COLLABORATIVE GROUP, 2002; MISSMER et al, 2004; KAAKS et al, 2005). Há evidências que os estrógenos são mitogênicos, regulam a expressão de receptores de insulina (IRS-1) na mama, e induzem danos de DNA mediados por radicais livres, instabilidade genética e mutações genéticas em células (ROSE et al, 2004).

Juntamente com a menopausa, ocorre a interrupção da produção de estrogênio pelos ovários. Todavia, este hormônio continua sendo produzido periféricamente no tecido adiposo por meio da conversão dos androgênios em estradiol (estrogênio), pela enzima aromatase (MC TIERNAN, 2003). Em mulheres na pré-menopausa, a aromatase é expressa em grande parte pelos ovários, mas na pós menopausa, o principal local de produção é no tecido adiposo, onde a aromatização de androstenediona, produz estrona que também é convertida em estradiol. Quanto maior for o tecido adiposo, maior será a produção de androstenediona e aromatase, consequentemente elevação de estrogênio (ROSE, 2009; VONA-DAVIS, 2007).

Estudos documentam que mulheres com IMC superior a 30 kg/m², tem níveis circulantes de estrogênio mais elevados comparados com as mulheres que possuem IMC abaixo de 25 kg/m². Assim, tumores de mama com receptores hormonais positivos para estrogênio apresentam um crescimento mais rápido nas mulheres obesas (PALMER, 2007; CARMICHAEL, 2006; MAHONEY, 2008). Já outros estudos verificaram que, ao contrário de mulheres obesas na pós-menopausa, em mulheres obesas na pré-menopausa, uma deficiência de progesterona provavelmente terá maior influência na inflamação, angiogênese e tumorigênese mamária (KEY et al, 2011).

Em mulheres, na quarta e quinta década de vida, há o aumento de peso e de adiposidade abdominal devido às alterações da menopausa, deficiência estrogênica, pela redução do metabolismo basal e pela maior tendência ao sedentarismo decorrente do próprio envelhecimento (CRAWFORD, 2000; POLOTSKY, 2010). No ganho de apenas um ponto no IMC é estimado o aumento do risco do câncer mamário pós-menopausal em 3% (BERGSTROM, 2001). Weitzen et al (2006) também reportaram que mulheres pós-menopausa acometidas de

obesidade, hiperglicemia, hiperinsulímia e síndrome metabólica, estavam mais susceptíveis ao câncer de mama. Neste contexto, no estudo "The Malmo Diet and Cancer" (LAHMANN et al, 2003), os autores concluíram que o percentual de gordura corporal é um fator de risco mais exigente para o câncer mamário que o comumente usado, IMC.

A distribuição da gordura corporal, mais frequentemente avaliada através da circunferência da cintura, quando aumentada, influencia negativamente o risco e prognóstico do câncer de mama na pós-menopausa (HARVIE, 2003). Segundo Rodriguez (2007), a gordura abdominal tem funções metabólicas variáveis de acordo com as diferentes localizações anatômicas em que se encontra. Assim, além da gordura visceral segregar mais citocinas do que o tecido adiposo subcutâneo, sua análise histológica e seus indicadores bioquímicos de inflamação crônica são mais proeminentes do que na gordura abdominal subcutânea (KORSIC, 2012). No entanto, devido ao importante papel das citocinas e em adipocitocinas no câncer de mama, é importante ressaltar que a obesidade local no tecido adiposo da mama também exhibe anormalidades inflamatórias, com o aumento da produção de citocinas, tais como TNF- α e ativação de NF- κ B (MORRIS et al, 2011).

4.2. Câncer de mama e inflamação

Mecanismos biológicos envolvidos na relação entre obesidade e câncer são complexos e não são bem compreendidos. Eles incluem hormônios relacionados à obesidade, fatores de crescimento, modulação do equilíbrio energético e restrição calórica, via múltipla de sinalização e de processos inflamatórios afetando assim a proliferação e diferenciação celular e a progressão do câncer (HARVEY et al, 2011).

Na obesidade, ocorre uma inflamação crônica do tecido adiposo de baixo grau, resultando em múltiplos fatores inflamatórios celulares e humoral, estando também associada com a progressão do câncer através de uma variedade de vias comuns. Assim, os mecanismos pelos quais a inflamação pode contribuir para a carcinogênese incluem indução de instabilidade genômica, celular e resistência à apoptose (COUSSENS, 2002). Outros estudos também destacam o fator inflamatório quando mostram que os distúrbios metabólicos sistêmicos, como a

resistência à insulina, podem ser mediados, em parte, por citocinas inflamatórias, sintetizadas e secretadas pelo tecido adiposo resultando em uma nova abordagem para a compreensão e controle das comorbidades associadas à obesidade, entre ela o câncer (DUGGAN et al, 2011).

Sabe-se que o tecido adiposo, além de servir como um depósito de armazenamento de gordura, é um órgão endócrino e metabólico intensamente ativo que produz e secreta uma complexa variedade de substâncias bioativas, as adipocinas (WOOD; TRAYHURN, 2006). As principais fontes de adipocinas são o tecido adiposo subcutâneo e o tecido adiposo visceral (ALDHAHI, 2003). Assim a adiposidade corporal está associada com altos níveis de adipocinas, incluindo: leptina, resistina, adiponectina ou vistatina, assim como algumas citocinas mais clássicas, possivelmente liberadas por células inflamatórias adiposas, como TNF- α , IL-6, inibidor 1 do ativador de plasminogênio (PAI-1), angiotensinogênio e proteína C-reativa (PCR) (ILG, 2006; HURSTING, 2010). Dentre as adipocinas, pode-se destacar a leptina e adiponectina pois são mais abundantes e envolvidas no desenvolvimento do câncer (KERSHAW, 2004).

Adiponectina é secretada principalmente a partir de tecido adiposo visceral e subcutâneo abdominal e, contrário à leptina, está inversamente associada com adiposidade, hiperinsulinemia e inflamação (KAWANAMI, 2004). Segundo Dalamaga et al (2012), a adiponectina é considerada um dos principais fatores cancerígenos na obesidade, e acredita-se ser uma importante ligação entre obesidade e câncer de mama (WANG ; LAM.; KU, 2007).

Acredita-se que a adiponectina pode exercer efeitos anti-cancerígenos diminuindo o fator de crescimento de insulina / insulina-like (IGF) -1 e a sinalização de mTOR através da ativação da Proteína quinase ativada por AMP (AMPK). Exerce também ações anti-inflamatórias através da inibição do complexo NF- κ B, que é o possível mecanismo pelo qual a inflamação pode estimular o desenvolvimento do câncer (HURSTING, 2010). Assim, a adiponectina torna-se uma boa candidata a biomarcador para o câncer (BARB, 2006; KELESIDIS, 2006), pois segundo Tworoger (2007), níveis mais baixos de adiponectina podem implicar em risco aumentado especificamente para câncer de mama na pós-menopausa. Neste caso, a ação da adiponectina se dá pela inibição da proliferação celular, promoção de apoptose e regulação dos fatores tumorigênicos mamários relacionados à supressão

da angiogênese.

De acordo com Barb (2006), há também evidências de que pelo menos alguns, se não a maioria, dos tipos de células cancerígenas expressam receptores de adiponectina; assim, a adiponectina pode atuar sobre as células tumorais diretamente pela ligação e ativação de receptores de adiponectina e vias de sinalização. No entanto, estudos mais convincentes são necessários para elucidar totalmente o papel da adiponectina no câncer de mama, pois seus efeitos benéficos ainda são controversos (MATSUZAWA, 2010).

A leptina, produzida principalmente pelos adipócitos, é um hormônio multifuncional envolvido na regulação da ingestão de alimentos, pelo controle de apetite, e na homeostase energética, através de sua ação central. A leptina tem efeitos diretos sobre os tecidos periféricos e efeitos indiretos sobre as vias do hipotálamo, modula a produção da função imune, citocinas, angiogêneses, carcinogênese, vias de sinalização dos hormônios de crescimento, vias de metabolismo lipídico e outros processos biológicos (GAUTRON, 2011).

No estado obeso, o tecido adiposo produz excessivamente leptina e o cérebro já não responde à esta sinalização hormonal. Neste caso, esta elevada produção é estimulada pela insulina, glicocorticóides, fator de necrose tumoral (TNF) e todos os estrogênios (HARRIS et al., 2011). Muitos estudos onde a leptina foi extensivamente estudada como um potencial mediador do câncer, demonstraram que em níveis elevados, pode ser um fator para o desenvolvimento e progressão deste, uma vez que é conhecida por ser mitogênica, pró-inflamatória e anti-apoptótica (PARK et al, 2010). A leptina estimula consistentemente a proliferação de células epiteliais mamárias benignas e malignas in vitro, como mensurado pela síntese de DNA e regulação positiva dos reguladores de proliferação celular (DIEUDONNE et al, 2002; HU et al, 2002; GAO, 2009).

Curiosamente, Gross et al. (2013) em seus estudos, ao verificar a relação entre marcadores inflamatórios alterados pela obesidade e o aumento do risco de câncer de mama, destacou o fator de necrose tumoral (TNF) pela substancial elevação em seus níveis. Este aumento pode ser explicado pela elevação proporcional do TNF e do IMC e diminuição, quando em associação com a perda de peso de sobreviventes de câncer de mama. O TNF é uma citocina pró-inflamatória que atua diretamente na estimulação do processo cancerígeno,

promovendo invasão do tumor, progressão, angiogênese e metástase (KHANDEKAR et al, 2011). Mais especificamente ligada ao câncer de mama, evidências também sugerem que o TNF, derivado em grande parte de macrófagos que se infiltram no tecido adiposo, pode estimular a expressão da aromatase, assim o aumento da síntese de estrogênio (SUGANAMI; OGAWA, 2010; BULUN et al, 2012; HOWE L. et al, 2013) (Figura 1).

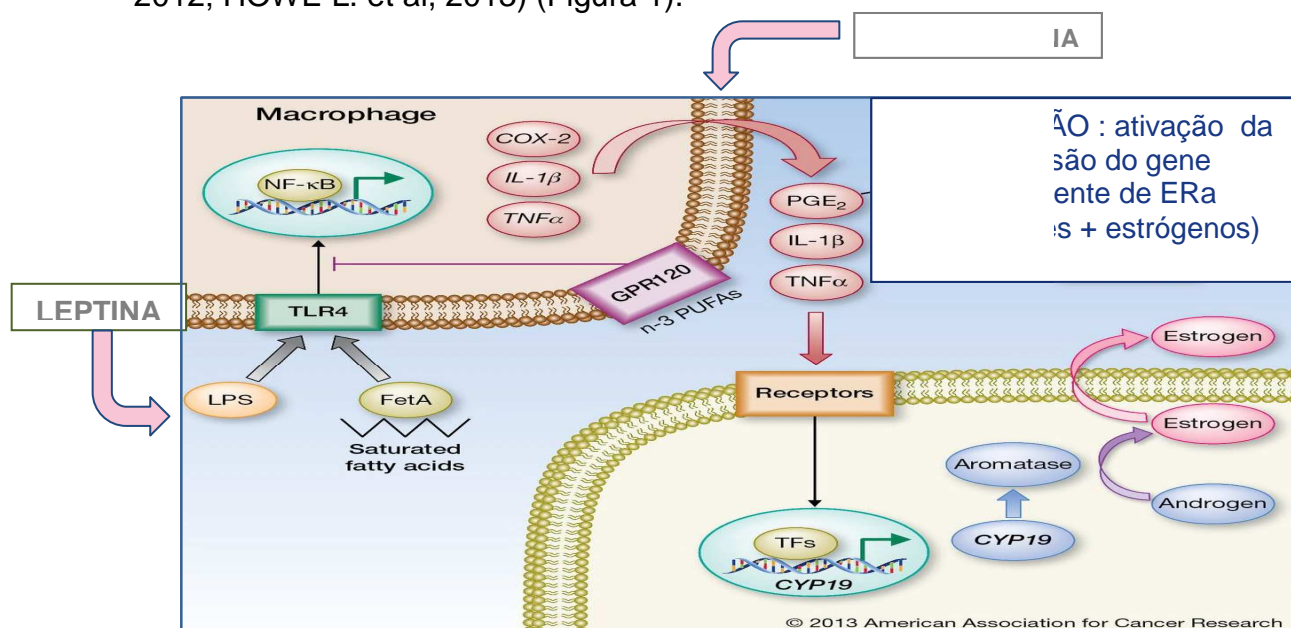


Figura 1 - Interações entre macrófagos e adipócitos na inflamação do tecido adiposo mamário de obesos (HOWE L. et al., 2013).

Alguns estudos demonstram que níveis plasmáticos de TNF, possuem correlação positiva com a obesidade e a resistência insulínica (FERNANDEZ-REAL, 2003). A resistência à insulina (RI) e hiperinsulinemia, frequentemente associadas à obesidade e DM2, aumentam o risco de progressão do tumor da mama em idade pós-menopausa (PAREKH et al., 2009), uma vez que a insulina exerce efeitos mitogênicos sobre as células tumorais, via receptores de insulina, estrogênios e outros hormônios (GRISOUARD et al., 2011). Do mesmo modo, Yu (2010) em seus estudos afirma que a insulina é capaz de agir em células epiteliais normais e malignas da mama, através dos receptores de fatores de crescimento semelhantes à insulina, também conhecidos como somatomedinas ou IGF (do inglês *Insulin-like growth factor*), visto que estes são polipeptídeos com sequências altamente similares à insulina e que aumentam a proliferação celular, diminuem a apoptose de

células malignas e promovem a angiogênese tumoral, facilitando o aparecimento, manutenção e recidiva de vários tipos de câncer, entre eles o mamário (IRWIN et al, 2009; SARKISSYAN; WU; VADGAMA, 2011).

Evidências clínicas e epidemiológicas demonstram que indivíduos obesos com DM2, doença caracterizada por hiperinsulinemia crônica e resistência insulínica, apresentam pior prognóstico no câncer da mama pré e pós-menopausa (GIOVANNUCCI et al, 2010). Neste sentido, faz-se necessário descrever os principais achados científicos sobre a modulação nutricional dos processos inflamatórios relacionados à obesidade e ao câncer de mama.

4.3. Modulação da inflamação, da angiogênese e processo apoptótico tumoral pela intervenção dietética com ácidos graxos ômega 3.

Os artigos utilizados para realizar a pesquisa bibliográfica sobre os efeitos do uso de ômega 3 no tratamento do câncer de mama estão listados na tabela 2.

Tabela 2. Estudos sobre os efeitos da intervenção nutricional com ácidos graxos $\omega 3$ junto às neoplasias mamárias.

Autor/ano	Título	Desenho do estudo	Objetivos	Resultados
Maillard, V. et al. (2002)	$\omega 3$ and $\omega 6$ fatty acids in breast adipose tissue and relative risk of breast cancer in a case-control study in Tours, France.	Caso-controle	Examinar o papel dos ácidos graxos $\omega 3$ (ácido alfa-linolênico e de cadeia longa $\omega 3$ PUFA) no risco de câncer de mama, através de um estudo de caso-controle, independente, entre 329 mulheres tratadas por câncer de mama ou doença benigna da mama no Hospital Universitário de Tours, na França.	Há efeito protetor dos ácidos gordos no risco de câncer de mama, apoiando a hipótese de que o equilíbrio entre o ácido graxo $\omega 6$ ácidos graxos $\omega 3$ desempenha um papel no câncer de mama.
Yee, L. et al. (2010)	ω -3 Fatty acid supplements in women at high risk of breast cancer have dose-dependent effects on breast adipose tissue fatty acid composition.	Prospectivo	Determinar os efeitos de doses de ácidos graxos ω -3 no perfil de ácidos graxos do tecido adiposo da mama, realizando um estudo de quatro doses de ω -3 PUFAs em mulheres com alto risco de câncer de mama.	Doses diárias de até 7,56 g de DHA + EPA foram bem toleradas com boa aderência em tecidos, neste grupo de alto risco de câncer de mama. O índice de massa corporal, as concentrações de $\omega 3$ modulam os efeitos de resposta de suplementos PUFA ω -3, EPA e DHA no tecido adiposo da mama.
Pouchieu et al. (2014)	Prospective Associations between Plasma Saturated, Monounsaturated and Polyunsaturated Fatty Acids and Overall and Breast Cancer Risk—Modulation by Antioxidants.	Retrospectivo Caso-controle	Investigar a associação entre ácidos graxos plasmáticos saturados, monoinsaturados e poliinsaturados (SFAS, MUFAs e PUFAs) e o risco de câncer de mama e avaliar o potencial efeito modulador de uma suplementação antioxidante sobre essas relações.	Ácidos graxos específicos, SFAs, MUFAs e PUFAs, foram associado com o risco de câncer. Foi sugerido que os antioxidantes podem modular a essas associações, por contrariar os potenciais efeitos destes ácidos graxos sobre a carcinogênese.

Fonte: o próprio autor.

A literatura é unânime ao destacar a importância da intervenção dietética na prevenção e recorrência da neoplasia mamária (HERBERT et al., 2001). Estudos sobre intervenções nutricionais com específicos ácidos graxos em cânceres, principalmente ácidos graxos poliinsaturados ômega-3 (ω 3), evidenciam seus efeitos anti-inflamatórios, pró-apoptóticos, anti-proliferativos e anti-angiogênicos (SPENCER et al, 2009).

Segundo Wendel (2009), os ácidos graxos ω 3, em particular, o ácido eicosapentaenóico (EPA) e decosaheptaenóico (DHA) encontrados principalmente em peixes oleosos, agem como inibidores da angiogênese, bem como, atenuam o crescimento e induzem à apoptose de células tumorais derivadas do câncer de mama. O EPA e DHA ativam as vias pró-apoptóticas, incluindo a peroxidação lipídica, a modulação da homeostase mitocondrial de cálcio e aumento da produção de espécies reativas de oxigênio, bem como a ativação reforçada de p53.

Além disso, estudos experimentais têm indicado que os ácidos graxos ω 3 podem inibir a formação do câncer de mama ao competir com os ácidos graxos ω -6 na membrana celular, exercendo um efeito inibidor da proliferação celular em tecido mamário (YEE, 2010). Sabe-se que os ácidos graxos poliinsaturados ω -6 são convertidos a ácido araquidônico, que é precursor da síntese de eicosanóides, importantes mediadores bioquímicos envolvidos na infecção, inflamação, lesão tecidual, modulação do sistema imune, e agregação plaquetária, estando diretamente ligados ao desenvolvimento, crescimento e metástases tumorais (MAILLARD, 2002)

Pardini et al (2006), em estudo de revisão relacionando nutrição e sobrevida após diagnóstico de câncer mamário, enfatizam a influência dos ácidos graxos ω 3 no aumento da resposta do tumor a agentes anti-neoplásticos. Sua ação se dá por tornar a membrana tumoral mais susceptível a peroxidação lipídica. O enriquecimento dos fosfolípidos do tumor com ácidos graxos ω 3 pode aumentar a fluidez da membrana, aumentando a absorção de drogas anti-neoplásticas e seu acúmulo dentro dos tumores. Estas alterações na membrana tumoral intensificam as respostas quimioterápicas contra o câncer e reduzem os efeitos colaterais indesejáveis. Há evidências que ácidos graxos ω 3, ao promover modificações das características estruturais da membrana plasmática, também alteram a atividade de proteínas que funcionam como canais iônicos, transportadores, receptores,

transdução de sinais ou enzimas, causando a redução da proliferação celular e indução de apoptose (CORSETTO et al., 2011).

Futuras perspectivas apontam para a recomendação de um plano dietético específico, destacando a importância dos compostos quimiopreventivos, ou seja, biologicamente ativos, presentes nos ácidos graxos poliinsaturados ômega-3, que atuam na probabilidade de reduzir o número de casos novos e de reincidência da neoplasia mamária.

5. CONCLUSÃO

A obesidade é responsável por aproximadamente 20% de todos os tumores malignos, embora sua influência seja específica ao gênero e local. A associação entre a obesidade e o risco de câncer de mama é, principalmente, devido a parâmetros antropométricos e fatores de estilo de vida que ativam diferentes mecanismos biológicos. Dentre os parâmetros antropométricos estão o IMC, o aumento de peso e de gordura corporal, particularmente, a gordura visceral. Os fatores relacionados ao estilo de vida incluem os hábitos alimentares. Os mais importantes mecanismos biológicos ativados que exercem influência desfavorável são as alterações na produção de adipocinas de tecido adiposo, hormônios sexuais, fator de necrose tumoral (TNF), hiperinsulinemia e resistência à insulina e fatores de crescimento semelhantes à insulina (IGF's). Todavia, muito pouco ainda é conhecido sobre a complexa interação etiopatogênica entre a obesidade e o câncer de mama.

Um crescente corpo da literatura apóia a tese de que os componentes bioativos de alimentos contendo ácidos graxos poliinsaturados $\omega 3$ são importantes na supressão da inflamação crônica e do câncer mamário. Sugere-se que ácidos graxos $\omega 3$ ajam de forma quimiopreventiva, ao alterar o crescimento de células tumorais, influenciando a replicação celular ou através do aumento da morte celular. Outro efeito anticancerígeno se dá através da modificação da permeabilidade e fluidez da membrana plasmática celular, alterando a transdução de sinal, levando à redução da proliferação celular e à indução de apoptose, bem como, ao aumento da absorção de drogas anti-neoplásticas e seu acúmulo dentro dos tumores.

Apesar de encontrar um número razoável de estudos sobre o tema na literatura, estes são, em sua maioria, observacionais e com resultados às vezes conflitantes, havendo escassez de demonstração científica de que evitar o aumento ou redução da gordura corporal possa reduzir significativamente o risco de câncer de mama. Visto que a maioria das evidências aponta para uma correlação de risco entre as duas afecções, sugere-se a abordagem preventiva através da incorporação de recomendações nutricionais no comportamento alimentar.

Diante deste contexto, o profissional nutricionista tem papel essencial ao elaborar intervenções dietéticas específicas, assegurando uma adequada ingestão alimentar, de acordo com as necessidades nutricionais individuais. O acompanhamento nutricional se faz necessário ao destacar a importância de

compostos quimiopreventivos presentes nos alimentos, que possibilitam atuar na redução do número de novos casos e de reincidência da doença.

Espera-se que, no futuro, mais estudos apontem para uma maior caracterização epidemiológica da associação obesidade/câncer de mama, melhor definição dos mecanismos fisiopatológicos envolvidos e, consequentemente, das possibilidades de tratamentos nestes casos.

6. REFERÊNCIAS

- AHN J.; SCHATZKIN A.; LACEY JR. J. Adiposity, adult weight change, and postmenopausal breast cancer risk. *Archives of Internal Medicine*, v. 167, n. 19, p. 2091–2102, 2007.
- ALDHAHI, W.; HAMDY, O. Adipokines, inflammation, and the endothelium in diabetes. *Current diabetes reports*, v. 3, n. 4, p. 293-298, 2003.
- AZRAD, M.; DEMARK-WAHNEFRIED, W. The Association Between Adiposity and Breast Cancer Recurrence and Survival: A Review of the Recent Literature. *Current nutrition reports*, v. 3, n. 1, p. 9-15, 2014.
- BARB D.; PAZAITOU-PANAYIOTOU K.; MANTZOROS C. Adiponectin: a link between obesity and cancer, v. 15, n. 8, p. 917-931, 2006.
- BERGSTROM A. et al. Overweight as an avoidable cause of cancer in Europe. *Int J Cancer*, n. 91, p. 421–30, 2001.
- BIONDO, P. et al. The potential for treatment with dietary long-chain polyunsaturated n-3 fatty acids during chemotherapy. *The Journal of nutritional biochemistry*, v. 19, n. 12, p. 787-796, 2008.
- BOUCINHA, M. Associações entre níveis séricos de fatores de crescimento, insulina e leptina com fatores prognósticos de câncer do mama. 2012.
- BULUN, S. et al., Aromatase, breast cancer and obesity: a complex interaction. *Trends in Endocrinology & Metabolism*. v. 23, n. 2, p. 83-89, 2012.
- CALLE, E. et al. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of US adults. *N Engl J Med*, n. 3348, p. 1625-1638, 2003.
- CARMICHAEL, A. Obesity as a risk factor for development and poor prognosis of breast cancer. *International Journal of Obstetrics & Gynecology*, v. 113, n. 10, p. 1160-1166, 2006.
- CHEN, D. et al. Serum adiponectin and leptin levels in Taiwanese breast cancer patients. *Cancer letters*, v. 237, n. 1, p. 109-114, 2006.
- CLEARY, M.; GROSSMANN, M. Obesity and breast cancer: the estrogen connection. *Endocrinology*, v. 150, n. 6, p. 2537-2542, 2009.
- CORSETTO, P. et al. Effects of n-3 PUFAs on breast cancer cells through their incorporation in plasma membrane. *Lipids in health and disease*, v. 10, n. 1, p. 73, 2011.
- COUSSENS, L.; WERB Z. Inflammation and cancer. *Nature*. v. 420, p. 860–867, 2002.

- CRAWFORD, S. et al. A longitudinal study of weight and the menopause transition: results from the Massachusetts Women's Health Study. *Menopause*, v. 7, n. 2, p. 96-104, 2000.
- DALAMAGA M.; DIAKOPOULOS K.; MANTZOROS C. The role of adiponectin in cancer: a review of current evidence. *Endocrine reviews* v. 33, n. 4, p. 547-594. 2012.
- DE PERGOLA, G.; SILVESTRIS, F. Obesity as a major risk factor for cancer. *Journal of obesity*, v. 2013, 2013.
- DIEUDONNE M. Leptin mediates a proliferative response in human MCF7 breast cancer cells. *Biochem Biophys Res Comm*, v. 293, p. 622–8, 2002.
- DUGGAN C. et al. Associations of insulin resistance and Adiponectin with mortality in women with breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*, n. 29, p. 32-39, 2011.
- FERNANDEZ-REAL J.; RICART W. Insuline resistance and chronic cardiovascular inflammatory syndrome. *Endocr Rev.*, n. 24, p. 278-301, 2003.
- GAO, J. et al. Leptin induces functional activation of cyclooxygenase-2 through JAK2/STAT3, MAPK/ERK, and PI3K/AKT pathways in human endometrial cancer cells. *Cancer Sci.* v. 100, p. 389–395, 2009.
- GAUTRON, L.; ELMQUIST, J. Sixteen years and counting: an update on leptin in energy balance. *J. Clin. Invest.* v. 121, p. 2087–2093, 2011.
- GILBERT C.; SLINGERLAND J. Cytokines, obesity, and cancer: New insights on mechanisms linking obesity to cancer risk and progression. *Annu Rev Med*, v. 64, p. 45–57, 2013.
- GIOVANNUCCI E. et al. Diabetes and cancer; a consensus report. *CA Cancer J Clin.* v. 60, p. 207-21, 2010.
- GRISOUARD, J. et al. Targeting AMP-activated protein kinase in adipocytes to modulate obesity-related adipokine production associated with insulin resistance and breast cancer cell proliferation. *Diabetol Metab Syndr*, v. 3, p. 16, 2011.
- GROSSMANN M. et al. Effects of adiponectin on breast cancer cell growth and signaling. *Br J Cancer*, v. 98, p. 370–379, 2008.
- GUH, D. et al. The incidence of co-morbidities related to obesity and overweight: a systematic review and meta-analysis. *BMC public health*, v. 9, n. 1, p. 88, 2009.
- HARRIS, H. et al. Plasma leptin levels and risk of breast cancer in premenopausal women. *Cancer Prevention Research*, v. 4, n. 9, p. 1449-1456, 2011.
- HARVEY, A.; LASHINGER L.; HURSTING S. The growing challenge of obesity and cancer: an inflammatory issue. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* v. 1229, p. 45–52, 2011.
- HARVIE M.; HOOPER L.; HOWELL A. Central obesity and breast cancer risk: a

systematic review. *Obes Rev*, v. 4, p. 157–73, 2003.

HEBERT JR., et al. Change in women's diet and body mass following intensive intervention for early-stage breast cancer. *J Am Diet Assoc*. v. 101, n. 4, p. 421-8, 2001.

HOWE, L. et al. Molecular pathways: adipose inflammation as a mediator of obesity-associated cancer. *Clinical Cancer Research*, v. 19, n. 22, p. 6074-6083, 2013.

HU X et al. Leptin- a growth factor for normal and malignant breast cells and normal mammary gland development. *J Natl Cancer Inst*. v. 94, p. 1704–11. 2002.

HURSTING, S; BERGER N. Energy balance, hostrelated factors, and cancer. *J. Clin. Oncology*, v. 28, p. 4058–4065, 2010.

HURSTING, S.; DUNLAP, S. Obesity, metabolic dysregulation, and cancer: a growing concern and an inflammatory (and microenvironmental) issue. *Annals of the New York Academy of Sciences*, v. 1271, p. 82–87, 2012.

ILG H.; MOSCHEN A. Adipocitocinas: mediadores de ligação do tecido adiposo, e inflamação e imunidade *Nat Rev Immunol*, v. 6, p. 772-783, 2006.

INCA - Instituto Nacional do Câncer. Incidência de Câncer no Brasil. Disponível em: http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/mama/cancer_mama++. Acesso em: 27 ago. 2014.

IRWIN, M. et al. Randomized controlled trial of aerobic exercise on insulin and insulin-like growth factors in breast cancer survivors: the Yale Exercise and Survivorship study. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*, v. 18, n. 1, p. 306-313, 2009.

JEVTIC, M. et al. Dietary influence on breast cancer. *Journal of BU ON.: official journal of the Balkan Union of Oncology*, v. 15, n. 3, p. 455-461, 2009.

KAAKS R, et al. Postmenopausal serum androgens, oestrogens and breast cancer risk: the European prospective investigation into cancer and nutrition. *Endocrin Relat Cancer*, v. 12, p.1071–82, 2005.

KAWANAMI, D. et al. Direct reciprocal effects of resistin and adiponectin on vascular endothelial cells: a new insight into adipocytokine–endothelial cell interactions. *Biochemical and biophysical research communications*, v. 314, n. 2, p. 415-419, 2004.

KELESIDIS, I.; KELESIDIS, T.; MANTZOROS, C. Adiponectin and cancer: a systematic review. *British journal of cancer*, v. 94, n. 9, p. 1221-1225, 2006.

KERSHAW, E.; FLIER J. Adipose tissue as an endocrine organ. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. v. 89, p. 2548–2556, 2004.

KEY, T. J. et al. Circulating sex hormones and breast cancer risk factors in

postmenopausal women: reanalysis of 13 studies. *British journal of cancer*, v. 105, n. 5, p. 709-722, 2011.

KHANDEKAR, M.; COHEN, P.; SPIEGELMAN, B. Molecular mechanisms of cancer development in obesity. *Nature Reviews Cancer*, v. 11, n. 12, p. 886-895, 2011.

KÖRNER, A. et al. Total and high-molecular-weight adiponectin in breast cancer: in vitro and in vivo studies. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, v. 92, n. 3, p. 1041-1048, 2007.

KORSIC, M. et al. Gene expression in visceral and subcutaneous adipose tissue in overweight women. *Front Biosci*, v. 4, p. 2834–2844, 2012.

KULLER, L. H. The etiology of breast cancer--from epidemiology to prevention. *Public health reviews*, v. 23, n. 2, p. 157-213, 1994.

LAHMANN P. Prospective study of adiposity and postmenopausal breast cancer risk: the Malmo Diet and Cancer Study. *Int J Cancer*, v. 103, p. 246–52, 2003.

LEITE, L.; DE MEDEIROS ROCHA, E.; BRANDÃO-NETO, J. Obesidade: uma doença inflamatória. *Ciência e Saúde*, v. 2, n. 2, p. 85-95, 2010.

LIU E.; SAMAD F.; MUELLER B.M. Local adipocytes enable estrogen-dependent breast cancer growth. Role of leptin and aromatase. *Adipocyte*. v. 2, p. 1–5, 2013

LORINCZ, A.; SUKUMAR, S. Molecular links between obesity and breast cancer. *Endocrine-related cancer*, v. 13, n. 2, p. 279-292, 2006.

LOURENÇO, S. Disfunção endotelial na Obesidade: o papel da adiponectina, 2012.

MACCIÒ, A.; MADEDDU, C.; MANTOVANI, G. Adipose tissue as target organ in the treatment of hormone-dependent breast cancer: new therapeutic perspectives. *Obesity Reviews*, v. 10, p. 660–670, 2009.

MAHONEY M.; BEVERS, T.; LINOS, E. Opportunities and strategies for breast prevention though risk redution. *CA Cancer J. Clin* v. 3, p. 342-55, 2008.

MANTZOROS C.; PETRIDOU E.; DESSYPRIS N. et al. Adiponectin and breast cancer risk. *J Clin Endocrinol Metab*, v. 89, p. 1102–7, 2004.

MAILLARD, V. et al. ω -3 and ω -6 fatty acids in breast adipose tissue and relative risk of breast cancer in a case-control study in Tours, France. *International Journal of Cancer*, v. 98, n. 1, p. 78-83, 2002.

MATSUZAWA, Y. Adiponectin: a key player in obesity related disorders. *Current pharmaceutical design*, v. 16, n. 17, p. 1896-1901, 2010.

MC TIERNAN A. et al. Adiposity and Sex Hormones in Postmenopausal Breast Cancer Survivors. *Journal of Clinical Oncology*, v. 21, n. 10, p. 1961-1966, 2003.

- MISSMER S. et al. Endogenous estrogen, androgen, and progesterone concentrations and breast cancer risk among postmenopausal women. *J Natl Cancer Inst*, v. 96, p. 1856–1865. 2004.
- MIYOSHI, Y. et al. Association of serum adiponectin levels with breast cancer risk. *Clinical Cancer Research*, v. 9, n. 15, p. 5699-5704, 2003.
- MORIMOTO, L. et al. Obesity, body size, and risk of postmenopausal breast cancer: the Women's Health Initiative. *Cancer Causes & Control*, v. 13, n. 8, p. 741-751, 2002.
- MORRIS, P. et al. Inflammation and increased aromatase expression occur in the breast tissue of obese women with breast cancer. *Cancer Prev. Res.* v. 4, p. 1021–1029, 2011.
- PALMER, J. et al. A prospective study of body size and breast cancer in black women. *Cancer Epidemiol Biolmarkes Prev*, v. 16, n.9, p. 1795-32, 2007.
- PARDINI, R. Nutritional intervention with omega-3 fatty acids enhances tumor response to anti-neoplastic agents. *Chemico-biological interactions*, v. 162, n. 2, p. 89-105, 2006.
- PAREKH N.; OKADA T.; LU YAO G. Obesity, insulin resistance and cancer prognosis implications for practice for providing care among cancer survivors. *J Am Diet Assoc*, v.109, p. 1346-1353, 2009.
- PARK, J. et al. Leptin Receptor Signaling Supports Cancer Cell Metabolism through Suppression of Mitochondrial Respiration in Vivo. *Am J Pathol*, v. 177 n. 6, p. 3133-3144, 2010.
- PÉREZ-HERNÁNDEZ, A. et al. Mechanisms linking excess adiposity and carcinogenesis promotion. *Frontiers in endocrinology*, v. 5, 2014.
- PICHARD, C.; PLU-BUREAU, G; NEVES, E. A insulin resistance, obesity and Breast cancer risk. *Maturitas*, v. 60, n. 1, p. 19-30, 2008.
- PINHEIRO, R.; PADILHA P. O papel dos alimentos funcionais na prevenção e o controle do câncer de mama. *Rev. Bras. Cancerol*, v. 50, n. 3, p. 251-260, 2004.
- PISCHON T.; NÖTHLINGS U.; BOEING H. Obesity and cancer. *Proc Nutr Soc.* v. 67, n. 2, p. 128-45, 2008.
- POLOTSKY, H.; POLOTSKY, A. Metabolic implications of menopause. Seminars in reproductive medicine. *Thieme Medical Publishers*, p. 426-434, 2010.
- PRADO, W. et al. Obesity and inflammatory adipokines: practical implications for exercise prescription. *Revista Brasileira de Medicina do Esporte*, v. 15, n. 5, p. 378-383, 2009.

RAY A.; CLEARY M. Obesity and breast cancer: A clinical biochemistry perspective. *Clinical Biochemistry*, v. 45, n. 3, p. 189-197, 2012.

RENEHAN A.; ROBERTS D.; DIVE C. Obesity and cancer: pathophysiological and biological mechanisms. *Arch Physiol Biochem*. v. 114, p. 71–83, 2008.

RIBAS, A. Estilos de vida, adiposidade, hormonas e inflamação: influência na incidência e progressão em cancro da mama, próstata e cólon-recto. 2012

ROSE D.; VONA-DAVIS L. Influence of obesity on breast cancer receptor status and prognosis. *Expert Rev Anticancer Ther*, n. 9, p. 1091–101, 2009.

ROSE D.; KOMNINOU D.; STEPHENSON G. Obesity, adipocytokines, and insulin resistance in breast cancer. *Obesity Reviews*, v. 5, p. 153–165, 2004.

ROSE, D.; VONA-DAVIS, L. Interaction between menopausal status and obesity in affecting breast cancer risk. *Maturitas*, v. 66, n. 1, p. 33-38, 2010.

ROSE, D.; VONA-DAVIS, L. Biochemical and molecular mechanisms for the association between obesity, chronic Inflammation, and breast cancer. *Biofactors*, v. 40, n. 1, p. 1-12, 2014.

SARKISSYAN, M.; WU, Y.; VADGAMA, J. Obesity is associated with breast cancer in African-American women but not Hispanic women in South Los Angeles. *Cancer*, v. 117, n. 16, p. 3814-3823, 2011.

SOUZA, C. Associação entre excesso de peso, adipocinas séricas (adiponectina e PAI-1) e moléculas de adesão (ICAM-1 e VCAM-1) em mulheres em rastreamento mamográfico na cidade de Porto Alegre. 2011.

SPENCER, L. et al. The effect of omega-3 FAs on tumour angiogenesis and their therapeutic potential. *European Journal of Cancer*, v. 45, n. 12, p. 2077-2086, 2009.

SUGANAMI, T.; OGAWA, Y. Adipose tissue macrophages: their role in adipose tissue remodeling. *Journal of leukocyte biology*, v. 88, n. 1, p. 33-39, 2010.

THOMSON, C. Diet and Breast Cancer Understanding Risks and Benefits. *Nutrition in Clinical Practice*, v. 27, n. 5, p. 636-650, 2012.

TIAN, Y. et al. Anthropometric measures, plasma adiponectin, and breast cancer risk. *Endocrine-related cancer*, v. 14, n. 3, p. 669-677, 2007.

TREECK, O. et al. Adiponectin differentially affects gene expression in human mammary epithelial and breast cancer cells. *British journal of cancer*, v. 99, n. 8, p. 1246-1250, 2008.

VONA-DAVIS L.; ROSE D. Adipokines as endocrine, paracrine, and autocrine factors in breast cancer risk and progression. *Endocrine-Related Cancer*, v.14, p. 189–206,

2007.

WANG Y.; LAM K.S.; XU A. Adiponectin as a negative regulator in obesity-related mammary carcinogenesis. *Cell Res* v. 17, p. 280-282, 2007.

WEITZEN, R. et al. Body weight, nutritional factors and physical activity--their influence on prognosis after breast cancer diagnosis. *Harefuah*, v. 145, n. 11, p. 820-5, 861, 2006.

WENDEL, M.; HELLER, A. Anticancer actions of omega-3 fatty acids-current state and future perspectives. *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry*, v. 9, n. 4, p. 457-470, 2009.

WOOD, I.; TRAYHURN, P. Adipokines and the signaling role of adipose tissue in inflammation and obesity. 2006.

WORLD CANCER RESEARCH FUND. Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Cancer: a Global Perspective. *American Institute for Cancer Research*, 2. ed. 2007.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases: report of a joint WHO/FAO expert consultation. *Diamond Pocket Books*, 2003.

WORLD HEALTH ORGANIZATION et al. The World Health Organization's fight against cancer: strategies that prevent, cure and care. 2007.

WORLD HEALTH ORGANIZATION et al. Obesity and overweight. Fact sheet No. 311, 2011. *Geneva: World Health Organization*, 2012.

WU, M. et al. Circulating levels of leptin, adiposity and breast cancer risk. *Br. J. Cancer*. v. 100, p. 578–582, 2009.

YEE, L. et al. ω -3 Fatty acid supplements in women at high risk of breast cancer have dose-dependent effects on breast adipose tissue fatty acid composition. *The American journal of clinical nutrition*, p. 29036, 2010

YU H.; ROHAN T. Role of insulin like grow factor family in cancer developement. *Journal of National Cancer Institute*, v. 23, p. 92-18, 2010.